

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-521031

(P2018-521031A)

(43) 公表日 平成30年8月2日(2018.8.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/375 (2006.01)	A 61 K 31/375	4 B 018
A61P 1/10 (2006.01)	A 61 P 1/10	4 C 086
A61P 1/14 (2006.01)	A 61 P 1/14	4 C 206
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A61K 31/51 (2006.01)	A 61 K 31/51	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-564367 (P2017-564367)	(71) 出願人	504274712 ゼンサン (シャンハイ) サイエンス アンド テクノロジー, シーオー. , エル ティーディー. 中華人民共和国 201203 シャンハ イ プドング ザンジャン ハイ-テック パーク ナンバー68 ジュ ルイ ロ ード
(86) (22) 出願日	平成28年6月6日 (2016.6.6)	(72) 発明者	ミングドング ズホウ オーストラリア国 ニュー サウス ウエ ールズ 2207 ベクスレイ 1番 ウ エストボルン ズホウ ミングドング
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月8日 (2018.2.8)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(86) 國際出願番号	PCT/CN2016/084938		
(87) 國際公開番号	W02016/197889		
(87) 國際公開日	平成28年12月15日 (2016.12.15)		
(31) 優先権主張番号	201510321294.2		
(32) 優先日	平成27年6月12日 (2015.6.12)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸系運動を刺激するための薬物の製造におけるマルチビタミン組成物の使用

(57) 【要約】

本発明は、マルチビタミンビタミンB-Cの組成物、特に胃腸(GI)系運動を刺激するためのビタミンB-C組成物に関する。該組成物は、GI運動不良に関連する状態又は疾患を予防及び/又は治療するのに適している。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

胃腸系運動不良に関連する状態又は疾患を予防及び/又は治療するためのビタミンB及びビタミンCを含む組成物。

【請求項2】

前記ビタミンB及びビタミンCを含む組成物が、ビタミンB又はその類似体若しくは誘導体の組合せ、及びビタミンC又はその類似体若しくは誘導体を含む、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

前記ビタミンB又はその類似体若しくは誘導体の組合せが、ビタミンB₁ (チアミン) 10、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₇ (ビオチン)、ビタミンB₉ (葉酸)、及びビタミンB₁₂などから選択される、請求項2記載の組成物。

【請求項4】

前記ビタミンC又はその類似体若しくは誘導体が、ビタミンC (L-アスコルビン酸)、アスコルビン酸ナトリウム (L-アスコルビン酸ナトリウム)、リン酸アスコルビルマグネシウム、L-アスコルビン酸ポリリン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビンステアレート、ビタミンC及びグルコースの化合物などから選択される、請求項2記載の組成物。

【請求項5】

前記ビタミンB及びビタミンCを含む組成物が、重酒石酸コリンをさらに含む、請求項1 20又は2記載の組成物。

【請求項6】

前記ビタミンB及びビタミンCを含む組成物が、イノシトール及びp-アミノ安息香酸をさらに含む、請求項1又は2記載の組成物。

【請求項7】

前記組成物が、以下の成分を以下の重量比：10部のビタミンB₁、15部のビタミンB₂、25部のビタミンB₃、110部のビタミンB₅、10部のビタミンB₆、0.1部のビタミンB₇、0.4部のビタミンB₉、0.025部のビタミンB₁₂、及び150部のビタミンCに基づいて含む、請求項2記載の組成物。

【請求項8】

前記ビタミンB及びビタミンCを含む組成物が、以下の成分を以下の重量比：10部のビタミンB₁、15部のビタミンB₂、25部のビタミンB₃、110部のビタミンB₅、10部のビタミンB₆、0.1部のビタミンB₇、0.4部のビタミンB₉、0.025部のビタミンB₁₂、250部の重酒石酸コリン、及び150部のビタミンCに基づいて含む、請求項2記載の組成物。

【請求項9】

胃腸運動不良に関連する状態又は疾患を予防及び/又は治療するための、サプリメント食品又は薬物を製造するための、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物の使用。

【請求項10】

前記ビタミンB及びビタミンCを含む組成物が、ビタミンB又はその類似体若しくは誘導体の組合せ、及びビタミンC又はその類似体若しくは誘導体を含む、請求項9記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物、特に胃腸系の運動を促進するためのビタミンB及びビタミンCを含む組成物に関する。本組成物は、胃腸運動不足に関連する状態又は疾患を予防及び/又は治療するのに適している。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

(発明の背景)

今日、人々の生活の重圧は一般に増加しており、生活のテンポは加速しており、競争は日増しに激しくなっている。ますます多くの患者が、胃腸障害又は胃腸不快感に苦しんでいる。その病因は広範囲にわたり、その症状も様々である。

【0003】

胃腸(GI)運動は、消化系を通じて栄養物を輸送する調和した神経筋過程である。胃腸系運動の悪化は、胃食道逆流症、胃不全麻痺(例えば、糖尿病性及び外科手術後胃不全麻痺)、過敏腸症候群(IBS)、腸閉塞、及び便秘(例えば、機能性又は薬物誘発性便秘)に関与する場合があり、並びに工業化国家の最も大きな医療負担の1つである。上記を考慮して、胃腸系の運動を効果的に刺激する方法は、非常に望ましく、そのような方法があったなら、当技術分野の進歩となるであろう。

10

【0004】

機能性消化不良及び慢性胃炎では、腹部膨満、上腹部痛、嘔気、及び食欲不振などのような症状を有することが多い。この種の症状の重要な原因是、胃腸運動障害によって引き起こされる胃内容排出の遅延である。そして、胃腸運動障害は、IBSの原因となる傾向がある。現在、胃腸運動の治療用薬物には、メトクロプラミド、ドンペリドン、及びイトプリドがある。

【0005】

過去、胃腸疾患の治療のための多くの種類の薬物が存在したが、優れた治療作用を有し、かつ副作用のない薬物はほとんどなく、長期的医療作用を有し、並びに胃腸機能を向上させ、胃腸運動を促進し、かつ胃腸不快感症状を緩和する薬物又は医療製品すら、稀である。

20

【0006】

上記のように、(1) 強力な中枢性抗嘔吐作用及び胃腸管刺激作用を有するドーパミン受容体遮断薬であるメトクロプラミドは、胃平滑筋の弛緩を阻害し、コリン作動性(cholinergic)への胃腸平滑筋の反応を増加させ、胃内容排出を加速させ、かつ胃噴門の活動を増加させることができる。さらにまた、この薬物はプロラクチンの放出を刺激する機能を有する。メトクロプラミドの副作用には一般に、無気力、過敏症、疲労、及び脱力がある。さらに、高用量又は長期のこの薬物の使用により、ドーパミン受容体が遮断され、パーキンソン病の症状を示す場合がある。(2) 末梢性ドーパミン受容体アンタゴニストであるドンペリドンは、上部胃腸蠕動及び緊張復帰を促進し、胃内容排出を助長し、胃噴門及び十二指腸の運動を増加させ、幽門収縮を調整し、かつ食道蠕動及び下部食道括約筋の緊張を高めることができる。血液脳関門の透過性が乏しいため、ドンペリドンは脳内のドーパミン受容体へのアンタゴニスト作用をほとんど有さない。ドンペリドンを高用量で静脈内注射すると、発作が引き起こされる場合があることが、国外で報告されている(中国にはこの製品は存在しない)。しかしながら、この薬物は強力なプロラクチン放出薬物であり、月経障害を引き起こす場合がある。(3) イトプリドは、ドーパミン受容体の遮断及びアセチルコリンエステラーゼの阻害の2つの作用を有する。イトプリドは内在のアセチルコリンの放出を刺激し、その加水分解を阻害することにより、胃及び十二指腸の運動を高め、胃内容排出を助長することができる。また、イトプリドは中程度の抗嘔吐作用を有する。年配又は老齢の患者は、注意してこの薬物を使用するべきである。

30

【0007】

ビタミンBは全て水溶性であり、そのほとんどが補酵素であり、糖、タンパク質、及び脂質のインビオ代謝に関与する。

【0008】

ビタミンB₁(チアミン)は胃腸蠕動を促進し、食欲を増加させることができる。ビタミンB₁はコリンエステラーゼのアセチルコリンを加水分解する活性を阻害することができる。ビタミンB₁が欠乏すると、コリンエステラーゼの活性が増加し、アセチルコリンの加水分解が加速され得る。アセチルコリンは重要な神経伝達物質であり、それが不足すると、特に胃腸管及び腺での神経伝導を冒す神経伝導障害がもたらされ、かつ緩慢な胃腸蠕動、

40

50

腹部膨満、消化腺分泌の減少、及び食欲の低下がもたらされる。

【0009】

ビタミンB₂はフラビンタンパク質において多くの重要な補酵素を構成する。ビタミンB₂はフラビンモノヌクレオチド(FMN)及びフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)へと変換され得るものであり、これらは両方とも、組織呼吸において重要な補酵素であり、酵素系中で水素を転移する機能を果たし、糖、タンパク質、及び脂質の代謝に関与し、正常な視覚機能を維持することができる。さらに、ビタミンB₂はビタミンB₆を活性化させ、トリプトファンをナイアシンへと変換することができ、赤血球の完全性の維持に関係し得る。ビタミンB₂は上皮組織、例えば胃腸粘膜組織の健康を維持し、向上させることができる。人体でB₂が欠乏する場合、特に、重度の不足状態において、人体腔の粘膜層は粘膜損傷を引き起こす問題を有することとなり、それにより発癌性化学物質の発癌性作用が高められ得る。従って、ビタミンB₂は癌を予防することができる。

10

【0010】

ビタミンB₃(ナイアシン)は体内のデヒドロゲナーゼの補酵素を構成する。人体のビタミンBのうち、最も多くの量が要求されるビタミンB₃は、消化系の健康を維持するだけでなく、胃腸障害を軽減する。ナイアシンは人体においてニコチニアミドに変換される。ニコチニアミドは補酵素I及び補酵素IIの構成要素であり、インビボ脂質代謝、組織呼吸の酸化過程、及び炭水化物の嫌気性分解に関する。ビタミンB₃は消化系の健康を維持し、胃腸障害を緩和し、かつ便秘の症状を効果的に緩和する。ビタミンB₃が不足すると、口角口唇炎、舌炎、及び下痢などがもたらされ得る。下痢はこの疾患の典型的な症状である。その初期段階では、便秘が起こることが多い。続いてこれに腸炎並びに腸壁、消化腺、腸壁及び粘膜、並びに腸絨毛の委縮に起因する下痢が併発することが多い。糞便は水っぽいか又は糊状であり、量が多く、強い悪臭を有し、時に血を含む。病変が肛門に近い場合、しぶり腹が起こり得る。下痢はしばしば重度かつ難治性であり、吸収障害を併発し得る。

20

【0011】

ビタミンB₅(パントテン酸)は補酵素Aの活性形態を有し、インビボのアシルキャリアであり、糖、脂質、及びタンパク質の代謝に関する。それらは相乗的に働いて代謝を調節し、皮膚及び筋肉の健康を維持し、免疫系及び神経系の機能を高め、かつ細胞の成長及び分裂を促進する(赤血球の産生の促進及び貧血の予防を含む)。ビタミンB₅が欠乏すると、食欲不振(anepithymia)、消化不良を含む症状がもたらされ、かつ十二指腸潰瘍にかかりやすくなり得る。

30

【0012】

ビタミンB₆はピリドキシン、ピリドキサール、及びピリドキサミンを含み、これらは互いに変換可能である。ビタミンB₆は酵素を介してインビボでATPと反応し、続いて生理活性を有する多様な酵素の補酵素へと変換され得るものであり、それによりアミノ酸及び脂質の様々な代謝機能に関する。ビタミンB₁と合わせると、ビタミンB₆は強い鎮痛作用を有する。ビタミンB₁₂は上記2つの組合わせによる鎮痛作用を高め、末梢神経疾患及び脊髄疾患に起因する疼痛を緩和することができる。アジスロマイシンと混合したビタミンB₆の静脈内点滴により、胃腸管へのアジスロマイシンの副作用を低下させることができるという研究が、報告されている。ビタミンB₆の主要な標的は血液、筋肉、神経、皮膚などである。ビタミンB₆の機能は抗体の合成、消化系における胃酸の産生、(特に食事に補充すべき)脂質及びタンパク質の利用、及びナトリウム/カリウムバランスの維持(神経系の安定化)である。ビタミンB₆が欠乏すると細胞が損傷し、体液性免疫が冒される。ビタミンB₆の供給により、免疫が向上し、体内の発癌性物質が低下し、一定の抗癌作用を得ることができる。

40

【0013】

ビタミンH、ビオチン、及び補酵素Rとしても知られるビタミンB₇は、体内の脂肪酸及び炭水化物の代謝に関する、タンパク質合成を促進する。また、ビタミンB₇はビタミンB₁₂、葉酸、及びパントテン酸の代謝に関する。ビタミンB₇は尿素の合成及び排泄を促進し、体の免疫反応及び感染症への抵抗性を高め、正常組織のリソソーム膜を安定化し、体の

50

体液性免疫及び細胞性免疫を維持し、一連のサイトカインの分泌に影響を及ぼし、体の免疫機能を向上させ、かつ肛門周囲の湿疹及び搔痒の症状を低下させることができる。ビオチン側鎖のカルボキシル基は、アミド結合を介して酵素のリシン残基に結合することができる。ビオチンはカルボキシルキャリアであり、また、ビタミンB₁₂、葉酸、及びパンテン酸の代謝に関与する。

【0014】

ビタミンB₉（葉酸）は水溶性ビタミンBに属し、ブテリジン、p-アミノ安息香酸、及びグルタミン酸残基からなる。この薬物は腸管によって吸収され、続いて門脈を通過して肝臓に入り、肝臓でジヒドロ葉酸レダクターゼの作用下に活性テトラヒドロ葉酸へと変換される。テトラヒドロ葉酸は体内の「1炭素基」のキャリアである。「1炭素基」はテトラヒドロ葉酸とその5位又は10位の炭素原子で結合することができ、主にプリンヌクレオチド及びピリミジンヌクレオチドの合成及び変換に関与する。ウラシルヌクレオチドのチミジンヌクレオチドへの変換に要求されるメチル基は、「1炭素基」を有するテトラヒドロ葉酸によって提供されるメチレン基に由来する。結果として、葉酸不足は「1炭素基」転移の障壁、及びチミジンヌクレオチドの合成の困難をもたらし得るものであり、それによりDNA合成に影響を及ぼし、細胞分裂速度を減速させる、すなわち、細胞周期がG₁期にとどまるのみとなり、S期及びG₂期は相対的に延長される。上記の変化は造血細胞に影響を及ぼす（巨赤芽球性貧血を引き起こす）だけでなく、体細胞（特に、消化管粘膜細胞）にも影響を及ぼす。葉酸不足はB₁吸収障害をもたらし得る。葉酸の女性に対する健康利益は医学コミュニティにおいて広く認められており、妊娠中及び授乳中の女性は葉酸を補給するべきである。その上、葉酸は、直腸癌及び心疾患を予防するために使用することができる。また、葉酸はフリーラジカルによる染色体の破壊を防ぐことが見出されている。葉酸の不足したヒトは、巨赤芽球性貧血及び白血球減少症に罹患し得る。

10

20

30

【0015】

デオキシアデノシンコバラミンは、体内のビタミンB₁₂の主要な存在形態であり、メチルコバラミン及び補酵素B₁₂へと変換されて初めて活性を示すコバルトを含む赤色化合物である。ビタミンB₁₂及び葉酸は、DNA合成において重要な役割を果たす。さらにまた、ビタミンB₁₂は赤血球の成熟及び神経系の正常な維持において重要な役割を果たす。これはしばしば葉酸の役割に関連する。葉酸は細胞内で複数の補酵素形態を有し、いくつかの研究から、葉酸が胃腸癌の発生を妨害することができ、葉酸により萎縮性胃炎を治療し、胃粘膜病理を改善することができることが示唆されている。

【0016】

重酒石酸コリンは、リン脂質の変換を促進し、脂質の働きを加速させる作用を有し、胆汁排出促進作用を有する；イノシトールは細胞代謝を促進し、発達を促進し、かつ食欲を増加させることができる。p-アミノ安息香酸（PABA）は実際、葉酸の構成要素であり、体内で補酵素として機能する。PABAは葉酸と共に働いてタンパク質代謝及び血液細胞産生を促進する。

【0017】

アスコルビン酸としても知られるビタミンCは、抗酸化性ビタミンの1つである。ビタミンCは、体内的ヒドロキシル化反応に関与し、骨、歯、並びに結合組織及び非上皮組織における間質性接着の形成に要求される。ビタミンCは歯、骨、及び血管の正常な機能を維持し、疾患への抵抗性を増加させることができる。ビタミンCは様々な集団において異なるレベルで不足していることが報告されている。体に何らかの小さな問題を有する場合、すぐにビタミン及びミネラルを補給して、栄養素の不足を改善するべきであり、特に年配者はより注意を払うべきである。ビタミンは多くの疾患への予防作用を有し、多くの疾患は多かれ少なかれビタミンCの欠乏と関係し得るものであり、またビタミンCを多くの他の薬物と併用して、いくつかの疾患を治療することができる。ビタミンCは、フリーラジカルの脅威から体を保護する酸化防止剤である。また、ビタミンCは補酵素である。多くの研究により、ビタミンCが発癌性のN-ニトロソ化合物の合成を遮断し、亜硝酸塩を含む塩漬けされ、酢漬けされ、燻製にされた食物（ベーコン、ソーセージなど）中の発癌性硝酸

40

50

アンモニウムの形成を防ぎ、癌を防ぐことができ、特に、ビタミンCは直腸癌及び結腸癌に対してより優れた予防作用を有することが、示されている。同時に、ビタミンCは肛門の血管を軟化させ、肛門の伸縮性を増加させる作用を有する。VCは熱又は酸化剤によって容易に損傷を受け、特に光、微量重金属、及び蛍光物質はその酸化を促進し得るものであり、そのためVCの応用は大きく制限される。従って、VCの金属塩、様々な酸とVCによって生成されるエステル、並びにVC及び炭水化物の化合物などを含むビタミンCの誘導体は、VCの不安定性を取り除くことができるだけでなく、VCの生理機能をより効果的に発揮することができる。これらの誘導体には、ビタミンC(L-アスコルビン酸)、アスコルビン酸ナトリウム(L-アスコルビン酸ナトリウム)、リン酸アスコルビルマグネシウム、L-アスコルビン酸ポリリン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビンステアレート(asco 10 rbin stearate)、ビタミンC及びグルコースの化合物などがある。

【0018】

作用機序の観点からは、ビタミンBは人体のエネルギー代謝に関与する重要な補酵素であり、ビタミンCはビタミンBのメンバーの体吸収を促進することができる。マルチビタミンBCを使用して人体のエネルギー代謝を改善し、胃腸管により多くのエネルギーを提供し、それによって不適切な胃腸運動に起因する機能性消化不良を改善する。エネルギー代謝の増加の機序には、炭水化物及び脂質がエネルギーを放出することを支援すること、アミノ酸を分解すること、並びに体全体にわたって栄養素の含む酸素及びエネルギーを輸送することができる。マルチビタミンBCは、胃腸系の運動を促進するための安全性のより高い新規薬物又は健康食品となる可能性が高いが、今までビタミンB及びビタミンCの胃腸系の運動を促進する能力、特に病理的状態にある胃腸系の運動障害へのビタミンB及びビタミンCの治療作用及び調節作用を証明する証拠は未だ存在しない。ビタミンBのファミリーメンバーは多数あり、かつそれらは相互に依存する関係にあるため、ビタミンBの成分選択及び相溶性は、胃腸系の運動障害の治療又は調節のための薬物又は健康食品の製造に非常に重要である。

20

【発明の概要】

【0019】

(発明の開示)

本発明は、それを必要とする対象(subject)における胃腸系の運動を刺激する方法に 30 関し、ここで該対象は、胃腸系の疾患(すなわち、障害、状態、症状、又は薬物誘発性若しくは外科手術誘発性の機能不全)に罹患している。該方法は、それを必要とする対象に、治療有効量のビタミンB及びビタミンCを含む組成物を投与することを含む。本発明において言及されるビタミンは、それらの対応する類似体又は誘導体を含み、例えばビタミンB₁はチアミン及びその類似体又は誘導体を意味し、ビタミンB₂はリボフラビン及びその類似体又は誘導体を示し；ビタミンB₃はニコチン酸及びその類似体又は誘導体を指し；ビタミンB₅はパントテン酸及びその類似体又は誘導体を意味し；ビタミンB₆はピリドキシン及びその類似体又は誘導体を意味し；ビタミンB₇はビオチン及びその類似体又は誘導体であり；ビタミンB₉は葉酸及びその類似体又は誘導体を意味し；ビタミンB₁₂はシアノコバラミン及びその類似体又は誘導体を意味し；ビタミンCはアスコルビン酸及びその類似体又は誘導体を意味するなどである。好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁(チアミン)、ビタミンB₂(リボフラビン)、ビタミンB₃(ニコチン酸)、ビタミンB₅(パントテン酸)、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁(チアミン)、ビタミンB₂(リボフラビン)、ビタミンB₃(ニコチン酸)、ビタミンB₅(パントテン酸)、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁(チアミン)、ビタミンB₂(リボフラビン)、ビタミンB₃(ナイアシン)、ビタミンB₅(パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

20

30

40

50

【0020】

別の態様において、本発明は有効量のビタミンBの組合わせ及びビタミンC、並びに医薬として許容し得る担体を含む組成物を提供する。好ましい一実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、及び医薬として許容し得る担体を含む。より好ましい一実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及び医薬として許容し得る担体を含む。別により好ましい実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、p-アミノ安息香酸、及び医薬として許容し得る担体を含む。

10

【0021】

さらに別の態様において、本発明は、有効量のビタミンBの組合わせ及びビタミンC、並びに胃腸疾患を治療及び/又は予防するための有効量の薬物を含む組成物に関する。好ましい一実施態様において、組成物は有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、ビタミンC、並びに胃腸疾患を治療及び/又は予防するための有効量の薬物を含む。より好ましい一実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、並びに胃腸疾患を治療及び/又は予防するための有効量の薬物を含む。別により好ましい実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、p-アミノ安息香酸、並びに胃腸疾患を治療及び/又は予防するための有効量の薬物を含む。

20

【0022】

なおさらに別の態様において、本発明は、有効量のビタミンBの組合わせ及びビタミンC、並びに有効量の他のビタミン化合物を含む組成物に関する。好ましい一実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、ビタミンC、及び有効量の他のビタミン化合物を含む。より好ましい一実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及び有効量の他のビタミン化合物を含む。別により好ましい実施態様において、組成物は、有効量のビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、p-アミノ安息香酸、及び有効量の他のビタミン化合物を含む。他のビタミン化合物には、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK化合物などがある。

30

【0023】

胃腸運動の促進は、それを必要とする対象（object）における薬物誘発性胃腸機能不全（例えば、オピオイド誘発性の、例えばモルヒネ誘発性の腸機能不全又は便秘）の治療方法において使用される。該方法は、治療有効量のビタミンBの組合わせ及びビタミンCを投与することを含む。該対象は、外科手術後の疼痛の抑制、又は慢性疼痛の抑制のために、オピオイド物質又はオピオイド類を使用することができる。オピオイド物質及びオピオイド類の例には、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、メサドン、フェンタニル、及びそれらの抗炎症薬（例えば、アセトアミノフェン又はアスピリン）との組合わせがある。好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタ

40

50

ミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

10

【0024】

胃腸運動の促進は、治療有効量のビタミンBの組合せ及びビタミンCを投与することによって、それを必要とする対象における胃不全麻痺の治療に使用することができる。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

20

【0025】

別の実施態様において、胃腸運動の促進は、それを必要とする対象における胃食道逆流症 (GERD) の治療方法において使用される。該方法は、治療有効量のビタミンBの組合せ及びビタミンCを投与することを含む。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。具体的な実施態様において、該胃食道逆流症は、夜間胃食道逆流症である。

30

【0026】

また、本発明は、治療有効量のビタミンBの組合せ及びビタミンCを投与することによる、それを必要とする対象における過敏腸症候群 (IBS) の治療のための、胃腸運動を促進する方法を提供する。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別のより好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁ (チアミン)、ビタミンB₂ (リボフラビン)、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₅ (パントテン酸)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

40

50

ン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びパラ-アミノ安息香酸を含む組成物である。該過敏腸症候群は、便秘型過敏腸症候群又は便秘下痢交代型過敏腸症候群のいずれかであり得る。

【0027】

また、本発明は、治療有効量のビタミンBの組合せ及びビタミンCを投与することによって、それを必要とする対象における胃腸運動を促進することにより、便秘を治療する方法を提供する。便秘は、機能性便秘（悪習、食習慣、老化、及び他の非器質性病理に起因する）及び薬物誘発性便秘を含む。好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別により好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

10

【0028】

一実施態様において、胃腸運動の促進は、それを必要とする対象における、外科手術に起因する、又は関連する胃腸機能不全（例えば、術後の腸蠕動の減速）の治療方法であって、治療有効量のビタミンBの組合せ及びビタミンCを投与することを含む、前記方法において使用される。好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましい一実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別により好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

20

【0029】

好ましいビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビオチン、及びビタミンCを含む組成物である。より好ましいビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、及びイノシトールを含む組成物である。別により好ましい実施態様において、ビタミンB及びビタミンCを含む組成物は、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸、ビオチン、ビタミンC、重酒石酸コリン、イノシトール、及びp-アミノ安息香酸を含む組成物である。

30

【0030】

本発明のビタミンB及びビタミンCを含む組成物の剤形は、これに限定はされないが、咀嚼錠とができる、種々の剤形を製造するために要求される様々な従来の補助剤、例えば、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、錯化剤、及び他の医薬担体を本発明の組成物に加えて、一般に使用される経口剤形、例えば分散性錠剤、顆粒剤、カプセル剤、経口液剤、及び他の剤形のいずれかを従来の製造方法によって製造することもできる。

40

50

【0031】

本発明におけるビタミンB及びビタミンCを含む組成物の各成分の重量比は、複数の選択を有し得るものであり、それらの全てが対応する胃腸系への運動促進作用を有する。ある実施態様において、該組成物は、以下の成分を以下の重量比：5～10部のビタミンB₁、10～15部のビタミンB₂、6～25部のビタミンB₃、10～110部のビタミンB₅、5～10部のビタミンB₆、5～10部のビオチン、0.1～0.5部の葉酸、0.001～0.3部のビタミンB₁₂、100～300部の重酒石酸コリン、及び50～500部のビタミンCに基づいて含み得る。好ましい一実施態様において、ビタミンBの組合せは、以下の成分を以下の重量比：10部のビタミンB₁、15部のビタミンB₂、25部のビタミンB₃、110部のビタミンB₅、10部のビタミンB₆、9部のビオチン、0.4部の葉酸、0.025部のビタミンB₁₂、250部の重酒石酸コリン、及び150部のビタミンCに基づいて含む。より好ましい一実施態様において、ビタミンBの組合せは、以下の成分を以下の重量比：10部のビタミンB₁、15部のビタミンB₂、25部のビタミンB₃、110部のビタミンB₅、10部のビタミンB₆、9部のビオチン、0.4部の葉酸、250部の重酒石酸コリン、150部のビタミンC、及び250部のイノシトールに基づいて含む。別により好ましい実施態様において、ビタミンBの組合せは、以下の成分を以下の重量比：10部のビタミンB₁、15部のビタミンB₂、25部のビタミンB₃、110部のビタミンB₅、10部のビタミンB₆、9部のビオチン、0.4部の葉酸、250部の重酒石酸コリン、150部のビタミンC、250部のイノシトール、0.025部のビタミンB₁₂、及び50部のp-アミノ安息香酸に基づいて含む。

【図面の簡単な説明】

【0032】

(図面の簡単な説明)

【図1】第1試験における投与後の、ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける、炭溶液の小腸内推進率(%)への異なる濃度のビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の作用。

【図2】反復試験における投与後の、ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける、炭溶液の小腸内推進率(%)への異なる濃度のビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の作用。

【図3】投与後の2.5 mg/kg ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける、炭溶液の小腸内推進率(%)へのビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物並びに陽性对照の作用。

【0033】

ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける、炭飼料の胃腸内輸送率への、様々な用量の9成分ビタミンB及びビタミンC並びに陽性薬物の作用。

【実施例】

【0034】

(詳細な説明)

(実施例1：ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける小腸内推進率への異なる濃度のビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の作用)

(1 実験材料)

(1.1 薬物)

ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物

製造業者：ZENSUN (SHANGHAI) SCIENCE & TECHNOLOGY社

ロット番号：2015.2.2

純度：100%

特性：黄色粉末

保存条件：暗所の乾燥タンク中に保存されている

【0035】

(1.2 試薬及び装置)

10

20

30

40

【表1】

試薬/装置	製造業者	ロット/型番	
ロペラミド	Sigma	109K1107V	
アラビアゴム	Sinopharm Chemical	F20111122	
炭素粉末	Sinopharm Chemical	F20111213	
CMC-Na	Sinopharm Chemical	20131022	
Tween 80	Sinopharm Chemical	F20110615	
生理食塩水溶液	Qingzhou Yaowang Pharmaceutical社	2F13091805	10
ビタミンC錠	Huazhong Pharmaceutical社	20141049	
分析用秤	Shanghai Balance Instrument Factory	JA8002	

【0036】

(1.3 実験動物)

種：マウス

系統：C57BL/6

性及び数：雌、40

動物週齢：9週齢

体重範囲：16.0～20.0 g

動物供給源：Shanghai Lingchang Biotechnology社

20

動物証明書番号：2013001803537

【0037】

(2. 実験計画及び方法)

(2.1 試験群別)

実験動物を乱数表法により無作為に5群（群当たり8頭の動物）に分けた。具体的な群別及び投与用量を、表1及び表2に示す。

【0038】

表1 各群のマウスへの投与量

【表2】

群	胃内投与	用量 (mg/kg)	皮下注射	30
モデル	0.5%CMC-Na溶液	--	ロペラミド溶液	
VB*+VC高用量	VB*+VC高用量懸濁液	1316.89	ロペラミド溶液	
		438.96	ロペラミド溶液	
VB*+VC中用量	VB*+VC中用量懸濁液			
VB*+VC低用量	VB*+VC低用量懸濁液	131.69	ロペラミド溶液	
対照	0.5%CMC-Na溶液	--	生理食塩水中的 1% Tween 80	

*VB：ビタミンB（9成分）

【0039】

表2マルチビタミンの各成分の投与量

40

【表3】

ビタミンBの組合せ	9成分+VC	9成分+VC	9成分+VC
	低用量群	中用量群	高用量群
ビタミンB1	3.075mg/kg	10.25mg/kg	30.75mg/kg
ビタミンB2	4.6125mg/kg	15.375mg/kg	46.125mg/kg
ビタミンB3	7.6875mg/kg	25.625mg/kg	76.875mg/kg
ビタミンB6	3.075mg/kg	10.25mg/kg	30.75mg/kg
パントテン酸カルシウム	33.426mg/kg	111.42mg/kg	334.26mg/kg
ビタミンB12	7.688ug/kg	25.625ug/kg	76.875ug/kg
葉酸	123ug/kg	410ug/kg	1230ug/kg
ビオチン	2.808ug/kg	9.361mg/kg	28.08ug/kg
重酒石酸コリン	76.875mg/kg	256.25mg/kg	768.75mg/kg
ビタミンC	153.75 mg/kg	153.75 mg/kg	153.75 mg/kg

【0040】

10

20

30

40

(2.2 試薬の調製)

1) 0.5% CMC-Na溶液：2.0 gのCMC-Na粉末を計量し、これに300 mlの超純水をゆっくりと加えた；混合物をそれが完全に溶解して400 mlの一定体積に達するまで磁気的攪拌に付し、それにより0.5%の透明溶液を調製し、これを後の使用のために4で保存した。

2) 生理食塩水中の1% Tween-80：40 mlの生理食塩水をメスシリンダーを用いて正確に計り取り、50 ml遠心チューブに加えた；400 μl Tween-80をピペットを用いて計り取り、この遠心チューブに加えた；混合物をボルテックス振動に付して均一にし、続いて後の使用のために室温に置いた。

3) 5% 炭溶液：100 gのアラビアゴムを正確に計量し、これに800 mlの水を加えた；この溶液を透明になるまで煮沸した。50 gの活性炭粉末を計量し、先の溶液に加え、混合物を3回煮沸した。溶液を冷ました後、1000 mlの一定体積に達するように水を加えた。

4) ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の高用量群：1.317 gのビタミンBの組合せ(9成分)を正確に計量し、3つのVC錠をそれに加えた；すりつぶした後、20 mlの0.5% CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。

5) ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の中用量群：0.439 gのビタミンBの組合せ(9成分)を正確に計量し、3つのVC錠をそれに加えた；すりつぶした後、20 mlの0.5% CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。

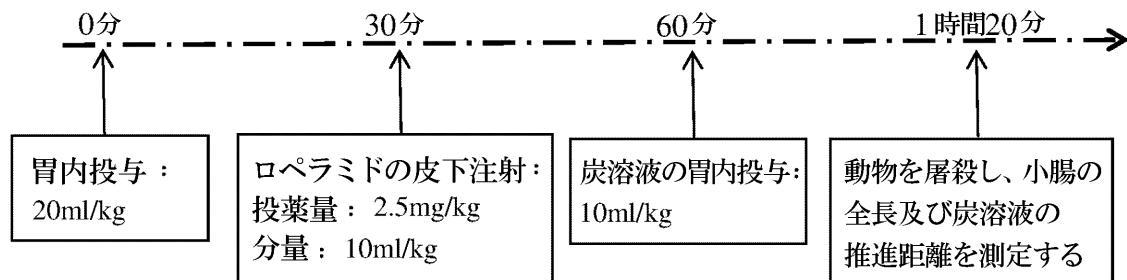
6) ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の低用量群：0.132 gのビタミンBの組合せ(9成分)を正確に計量し、3つのVC錠をそれに加えた；すりつぶした後、20 mlの0.5% CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。

7) ロペラミド：5.0 mgのロペラミドを正確に計量し、1.0% Tween 80を含む20 mlの生理食塩水溶液をそれに加えた；振動に付して均一にした後、混合物を少なくとも5分間超音波に付した。この試薬は調製後、すぐに使用した。

【0041】

(2.3 試験方法)

【化1】



10

約22～24時間の絶食及び自由飲水の後、各群のマウスに上記用量を20 ml/kgとして投与し、モデル群及び対照群には、0.5% CMC-Na溶液を同じ用量で胃内投与した。投与から30分後、対照群に1.0% Tween 80を含む生理食塩水溶液を皮下注射し、対してもう一方の群には10 ml/kgの注射分量でロペラミドを皮下注射した。皮下注射から30分後、10 ml/kgの投与分量で炭溶液の胃内投与を実施した^[1, 2, 3]。

【0042】

(2.4 観察指標)

$$\text{炭溶液の小腸内推進率 (\%)} = (\text{炭溶液の推進距離 / 小腸の全長}) \times 100$$

【0043】

炭溶液の胃内投与から20分後、動物を頸椎脱臼により屠殺し、その腹腔をすぐに開き、腸間膜を取り出した。幽門から回盲接合部にわたる腸管を慎重に取り出してトレイに載せた。小腸が絡まないように注意を払い、直線状にした小腸を静かに置いて、小腸の全長を測定する。幽門から炭溶液の先端にかけての長さを炭溶液の推進距離とし、炭溶液の小腸内推進率(%)を計算した。

【0044】

(2.5 データ分析)

実験データをX±Sによって表し、SPSSによって一元配置ANOVAを実施した。LSD検定を使用して群間比較を行った。

【0045】

(3 試験結果)

第1試験でのマウスにおける炭溶液の小腸内推進距離及び推進率(%)へのビタミンBの組合せの作用を、本明細書の表3及び図1に示す。

【0046】

表3：第1試験でのロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける小腸内推進率へのビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の作用(X±S)

【表4】

群	動物数 (n)	体重 (g)	小腸の長さ (cm)	炭溶液の推進 距離(cm)	小腸内推進率 (%)
モデル	8	18.5±0.7	19.0±0.7	3.0±0.5	16.1±0.0
VB#+VC高用量	8	18.3±0.8	18.7±0.9	6.4±1.2***	34.0±0.1***
VB#+VC中用量	8	18.5±0.6	18.5±0.6	4.6±0.5**	25.0±0.0***
VB#+VC低用量	8	18.1±0.6	19.2±0.8	4.1±1.4*	21.3±0.1*
対照	8	16.8±0.2***	18.4±0.4	8.9±0.6***	48.6±0.0***

30

40

* : モデル群と比較して、P < 0.05 ; ** : モデル群と比較して、P < 0.01 ; VB # : ビタミンB(9成分)

【0047】

第1試験の結果は、対照群と比較して、モデル群の小腸内推進率(%)は有意に低下し

50

た (48.6 ± 0.0 対 16.1 ± 0.0) ことを示しており、マウス便秘モデルの準備に成功したことが示された。モデル群と比較して、炭溶液の推進距離及びその小腸内推進率 (%) は両方とも、高、中、及び低用量群において有意に増加していた ($p < 0.05$)。マウスにおける小腸内推進率 (%) への改善作用は、用量依存的である (高、中、及び低用量について、 34.0 ± 0.1 , 25.0 ± 0.0 、及び 21.3 ± 0.1)。

【0048】

反復試験でのマウスにおける炭溶液の小腸内推進距離及び推進率 (%) へのビタミンBの組合せの作用を、本明細書の表4及び図2に示す。

【0049】

表4：反復試験でのロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける小腸内推進率へのビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の作用 ($X \pm S$)

【表5】

群	動物数 (n)	動物の 体重(g)	小腸の全長 (cm)	活性炭の移動 距離(cm)	小腸内推進率 (%)
モデル	8	17.9 ± 0.3	19.0 ± 0.9	2.6 ± 0.7	14.0 ± 0.0
VB#+VC高用量	7	17.9 ± 0.4	18.9 ± 0.9	$5.8 \pm 1.1^{***}$	$30.4 \pm 0.0^{***}$
VB#+VC中用量	6	17.8 ± 0.5	18.8 ± 0.9	$4.3 \pm 0.7^{**}$	$23.2 \pm 0.0^{**}$
VB#+VC低用量	7	17.9 ± 0.4	19.3 ± 0.9	3.3 ± 0.6	17.0 ± 0.0
対照	7	$16.4 \pm 0.5^{***}$	18.3 ± 1.2	$9.0 \pm 1.2^{***}$	$49.9 \pm 0.1^{***}$

* : モデル群と比較して、 $P < 0.05$; ** : モデル群と比較して、 $P < 0.01$; VB# : ビタミンB(9成分)

【0050】

反復試験の結果は、対照群と比較して、モデル群の小腸内推進率 (%) は有意に低下した (49.9 ± 0.1 対 14.0 ± 0.0) ことを示しており、マウス便秘モデルの準備に成功したことが示された。モデル群と比較して、炭溶液の推進距離及びその小腸内推進率 (%) は両方とも、高、中、及び低用量群において有意に増加していた ($p < 0.05$)。マウスにおける小腸内推進率 (%) への改善作用は、用量依存的である (高、中、及び低用量について、 34.0 ± 0.1 , 25.0 ± 0.0 、及び 21.3 ± 0.1)。

【0051】

(4. 結論)

ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む試験組成物の高、中、及び低用量群は、全てロペラミド誘発性便秘のマウスモデルにおいて小腸内推進率 (%) を有意に改善させることができ、この改善作用は、高、中、及び低用量群について用量依存的である。

【0052】

(実施例2: 2.5 mg/kg ロペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける小腸内推進率へのビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物並びに陽性対照の作用)

(1 実験材料)

(1.1 試験製品)

ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物

製造業者 : ZENSUN (SHANGHAI) SCIENCE & TECHNOLOGY社

ロット番号 : 20150401

純度 : 100%

特性 : 黄色粉末

保存条件 : 暗所の乾燥タンク中に保存されている

【0053】

(1.2 試薬及び装置)

10

20

30

40

【表6】

試薬/装置	製造業者	ロット/型番
アラビアゴム	Sinopharm Chemical	F20111122
炭素粉末	Sinopharm Chemical	F20111213
CMC-Na	Sinopharm Chemical	20131022
Tween 80	Sinopharm Chemical	F20110615
生理食塩水	Qingzhou Yaowang Pharmaceutical社	2F13091805
ロペラミド	Sigma	109K1107V
マルチビタミンBC錠	Huazhong Pharmaceutical社	20150401
ドンペリドン	Xi'an-Janssen Pharmaceutical社	140325965
モサブリドクエン酸塩カプセル	Shanghai SINE Pharmaceutical社	20141103
イトプリド塩酸塩錠	Xiuzheng Pharmaceutical Group	140903
注射用ナロキソン塩酸塩	SINOPHARM Yixin Pharmaceutical社	1405021
分析用秤	Shanghai Balance Instrument Factory	JA8002

10

20

30

【0054】

(1.2 実験動物)

種：マウス

系統：C57BL/6

性及び数：雌、65

動物週齢：8～9週齢

体重範囲：19.0～25.0 g

動物供給源：Shanghai Lingchang Biotechnology社

動物証明書番号：2013001804393

【0055】

(2. 実験計画及び方法)

(2.1 試験群別)

実験動物を乱数表法により無作為に8群（群当たり8頭の動物）に分けた。具体的な群別及び投与用量を、表1及び表2に示す。

【0056】

表1 各群のマウスへの投与量

【表7】

群	胃内投与	用量 (mg/kg)	皮下注射
モデル	0.5% CMC-Na溶液	—	ロペラミド溶液
VB*+VC (5×) 用量	VB*+VC (5×) 懸濁液	592.714	ロペラミド溶液
VB*+VC (1×) 用量	VB*+VC (1×) 懸濁液	118.543	ロペラミド溶液
イトプリド	イトプリド懸濁液	30.75	ロペラミド溶液
ナロキソン	ナロキソン溶液	5.0	ロペラミド溶液
ドンペリドン	ドンペリドン懸濁液	6.16	ロペラミド溶液
モサブリドクエン酸塩	モサブリドクエン酸塩懸濁液	3.075	ロペラミド溶液 生理食塩水溶液中の 1% Tween 80
対照	0.5% CMC-Na溶液	—	

*VB : ビタミンB (9成分)

【0057】

表2 マルチビタミンの各成分の投与量

【表8】

番号	活性医薬成分	1錠当たりのMg	マウスに対する等価用量*5
1	1.095% ビオチン	9.13	9.361
2	ビタミンB1	10	10.250
3	ビタミンB2	15	15.375
4	ナイアシン	25	25.625
5	ビタミンB6	10	10.250
6	パントテン酸カルシウム	108.7	111.418
7	葉酸	0.4	0.410
8	ビタミンB12	0.025	0.026
9	重酒石酸コリン	250	256.250
10	ビタミンC	150	153.750
合計		578.255	592.714

【0058】

(2.2 試薬の調製)

1) 0.5% CMC-Na溶液 : 2.0 gのCMC-Na粉末を計量し、これに300 mlの超純水をゆっくりと加えた；混合物をそれが完全に溶解して400 mlの一定体積に達するまで磁気的攪拌に付し、それにより0.5%の透明溶液を調製し、これを後の使用のために4で保存した。

2) 生理食塩水中の1% Tween-80 : 40 mlの生理食塩水をメスシリンダーを用いて正確に計り取り、50 ml遠心チューブに加えた；400 μ l Tween-80をピペットを用いて計り取り、この遠心チューブに加えた；混合物をボルテックス振動に付して均一にし、続いて後の使用のために室温に置いた。

3) 5% 炭溶液 : 100 gのアラビアゴムを正確に計量し、これに800 mlの水を加えた；この溶液を透明になるまで煮沸した。50 gの活性炭粉末を計量し、先の溶液に加え、混合物を3回煮沸した。溶液を冷ました後、1000 mlの一定体積に達するように水を加えた。

10

20

30

40

50

4) ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物(5×)の群：ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の1つの錠剤をとった；これをすりつぶした後、19.5mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。

5) ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物(1×)の群：ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物の懸濁液(5×)を2mlとり、8mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。

6) ドンペリドン：1つのドンペリドン錠をすりつぶした後、32.52mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。 10

7) モサブリドクエン酸塩：1つのモサブリドクエン酸塩錠をすりつぶした後、32.52mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。

8) イトプリド塩酸塩：1つのイトプリド塩酸塩錠をすりつぶした後、32.52mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより安定な懸濁液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。

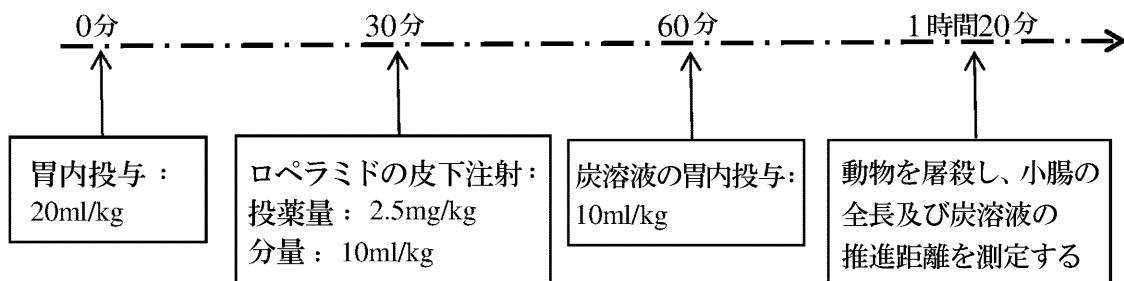
9) ナロキソン：注射用ナロキソン(0.8mg)の1つのピンに3.2mlの0.5%CMC-Naを加えた；混合物を振動に付して均一にし、それにより透明な溶液を形成させた。これは調製後、すぐに使用した。 20

10) ロペラミド：5.0mgのロペラミドを正確に計量し、これに1.0%Tween80を含む20mlの生理食塩水溶液を加えた；振動に付して均一にした後、混合物を少なくとも5分間超音波に付した。この試薬は調製後、すぐに使用した。

【0059】

(2.3 試験方法)

【化2】



約22～24時間の絶食及び自由飲水の後、各群のマウスに上記用量を20ml/kgとして投与し、モデル群及び対照群には、0.5%CMC-Na溶液を同じ用量で胃内投与した。投与から30分後、対照群に1.0%Tween80を含む生理食塩水溶液を皮下注射し、対してもう一方の群には10ml/kgの注射分量でロペラミド溶液を皮下注射した。皮下注射から30分後、10ml/kgの投与分量で炭溶液の胃内投与を実施した^[1, 2, 3]。 30

【0060】

(2.4 観察指標)

$$\text{炭溶液の小腸内推進率 (\%)} = (\text{炭溶液の推進距離 / 小腸の全長}) \times 100$$

【0061】

炭溶液の胃内投与から20分後、動物を頸椎脱臼により屠殺し、その腹腔をすぐに開き、腸間膜を取り出した。幽門から回盲接合部にわたる腸管を慎重に取り出してトレイに載せた。小腸が絡まないように注意を払い、直線状にした小腸を静かに置いて、小腸の全長を測定する。幽門から炭溶液の先端にかけての長さを炭溶液の推進距離とし、炭溶液の小腸内推進率(%)を計算した。 40

10

20

30

40

50

【0062】

(2.5 データ分析)

実験データを $X \pm S$ によって表し、SPSSによって一元配置ANOVAを実施した。LSD検定を使用して群間比較を行った。

【0063】

(3 試験結果)

マウスにおける炭溶液の小腸内推進距離及び推進率(%)へのビタミンBの組合せの作用を、本明細書の表3及び図3に示す。

【0064】

表3：口ペラミド誘発性便秘を有するマウスにおける小腸内推進率へのビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む組成物並びに陽性対照の作用($X \pm S$)

【表9】

群	動物数 (n)	体重 (g)	小腸の長さ (cm)	炭溶液の推進 距離(cm)	小腸内推進率 (%)
モデル	10	22.0 \pm 1.4	20.5 \pm 1.6	4.7 \pm 1.7	22.8 \pm 7.9
VB*+VC (5×) 中用量群	10	22.7 \pm 0.8	19.3 \pm 1.4*	7.8 \pm 1.7***	40.6 \pm 8.3***
VB*+VC (1×) 低用量群	7	22.3 \pm 1.0	19.1 \pm 1.1*	4.4 \pm 0.8	23.3 \pm 4.6
イトプリド塩酸塩	8	22.5 \pm 1.1	19.1 \pm 1.1*	5.0 \pm 1.2	26.4 \pm 7.0
ナロキソン	8	22.6 \pm 1.0	18.5 \pm 1.4***	6.8 \pm 1.9**	36.9 \pm 11.8***
ドンペリドン	7	22.4 \pm 0.6	20.0 \pm 0.9	3.9 \pm 0.8	19.5 \pm 3.8
モサブリドクエン酸塩	8	21.8 \pm 1.0	20.2 \pm 0.7*	4.0 \pm 1.1	20.1 \pm 5.7
対照	7	21.8 \pm 1.7	19.3 \pm 0.5	11.7 \pm 2.1***	60.7 \pm 12.1***

モデル群と比較して、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$

【0065】

試験の結果は、対照群と比較して、モデル群の小腸内推進率(%)は有意に低下した(60.7 \pm 12.1対22.8 \pm 7.9)ことを示しており、マウス便秘モデルの準備に成功したことが示された。モデル群と比較して、小腸内推進率(%)への改善作用は、VB*+VC(5×)錠群、ナロキソン群、及び対照群について用量依存的であり(40.6 \pm 8.3、36.9 \pm 11.8、及び60.7 \pm 12.1)、イトプリド塩酸塩、モサブリドクエン酸塩、及びドンペリドンを含む3つの陽性薬物は1×用量では小腸内推進率をはっきりと改善することができない(26.4 \pm 7.0、20.1 \pm 5.7、及び19.5 \pm 3.8)。

【0066】

(4. 結論)

ビタミンB(9成分)及びビタミンCを含む試験組成物(5×)は全て、口ペラミド誘発性便秘のマウスモデルにおいて小腸内推進率(%)を有意に改善することができ、陽性薬物ナロキソンも同様に改善作用を有する。イトプリド塩酸塩、モサブリドクエン酸塩、及びドンペリドンを含む他の3つの陽性薬物は、改善作用を有さない。

【0067】

本発明をより明確に説明し、理解するために、本発明者らは例として本発明を詳細に説明したが、当業者であれば、特許請求の範囲の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本発明に適当な変更または改変を加えることは明らかである。

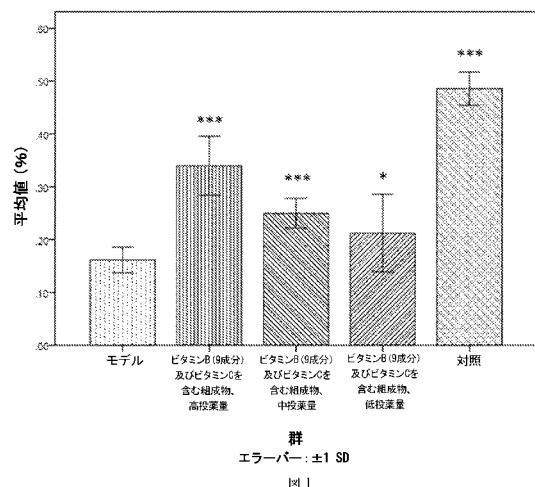
10

20

30

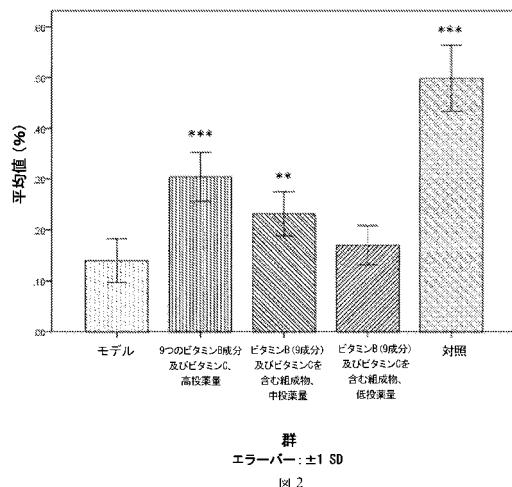
40

【図1】



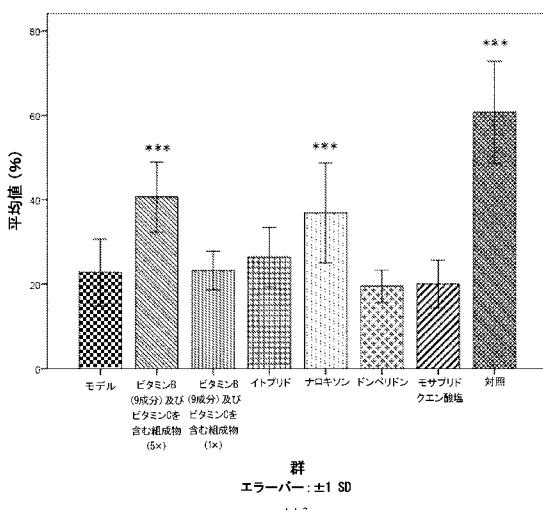
群
エラーバー: ± 1 SD
図1

【図2】



群
エラーバー: ± 1 SD
図2

【図3】



群
エラーバー: ± 1 SD
図3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2016/084938															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/51 (2006.01) i; A61K 31/525 (2006.01) i; A61K 31/455 (2006.01) i; A61K 31/197 (2006.01) i; A61K 31/4415 (2006.01) i; A61K 31/714 (2006.01) i; A61K 31/4188 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/375 (2006.01) i; A61P 1/14 (2006.01) i; A61P 1/04 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE: motility scarcity, gastric motility, intestinal motility, irritable bowel, vitamin B, riboflavin, vitamin C, ascorbic acid, stomach, gastro, intestino, intestine+, gastric hypokinesia, bower motility, deficiency, gastroparesis, esophageal reflux, irritable gut, constipation, gastrointestinal dysfunction																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-6, 9, 10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">7, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">7, 8</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24	1-6, 9, 10	Y	CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24	7, 8	X	CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2	1-4	Y	CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2	7, 8
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24	1-6, 9, 10															
Y	CN 104337813 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 11 February 2015 (11.02.2015), claims 1-24	7, 8															
X	CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2	1-4															
Y	CN 104256652 A (LI, Minggang), 07 January 2015 (07.01.2015), claims 1 and 2	7, 8															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 02 September 2016 (02.09.2016)		Date of mailing of the international search report 14 September 2016 (14.09.2016)															
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer XIU, Wen Telephone No.: (86-10) 62089321															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/CN2016/084938
Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104337813 A	11 February 2015	WO 2015010449 A1	29 January 2015
CN 104256652 A	07 January 2015	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2016/084938															
<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/51(2006.01)i; A61K 31/525(2006.01)i; A61K 31/455(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i; A61K 31/4415(2006.01)i; A61K 31/714(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/375(2006.01)i; A61P 1/14(2006.01)i; A61P 1/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p>																
<p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPDOC, CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE: 维生素B, 维生素C, 抗坏血酸, 胃, 肠, 动力匮乏, 胃动力, 肠动力, 胃轻瘫, 食管反流, 肠易激, 便秘, 胃肠功能障碍, vitamin B, riboflavin, vitamin C, ascorbic acid, stomach, gastro, intestino, intestinet, gastric hypokinesia, bower motility, deficiency, gastroparesis, esophageal reflux, irritable gut, constipation, gastrointestinal dysfunction</p>																
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24</td> <td>1-6, 9-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24</td> <td>7-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2</td> <td>7-8</td> </tr> </tbody> </table>		类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24	1-6, 9-10	Y	CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24	7-8	X	CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2	1-4	Y	CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2	7-8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求														
X	CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24	1-6, 9-10														
Y	CN 104337813 A (上海泽生科技开发有限公司) 2015年 2月 11日 (2015 - 02 - 11) 权利要求1-24	7-8														
X	CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2	1-4														
Y	CN 104256652 A (李明刚) 2015年 1月 7日 (2015 - 01 - 07) 权利要求1-2	7-8														
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">国际检索实际完成的日期 2016年 9月 2日</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">国际检索报告邮寄日期 2016年 9月 14日</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;"> ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;"> 受权官员 修文 电话号码 (86-10) 62089321 </td> </tr> </table>		国际检索实际完成的日期 2016年 9月 2日	国际检索报告邮寄日期 2016年 9月 14日	ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 修文 电话号码 (86-10) 62089321										
国际检索实际完成的日期 2016年 9月 2日	国际检索报告邮寄日期 2016年 9月 14日															
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451																
受权官员 修文 电话号码 (86-10) 62089321																

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2016/084938			
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	104337813	A	2015年 2月 11日	WO	2015010449	A1	2015年 1月 29日
CN	104256652	A	2015年 1月 7日		无		

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/525 (2006.01)	A 6 1 K	31/525
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K	31/455
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K	31/197
A 6 1 K 31/4415 (2006.01)	A 6 1 K	31/4415
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K	31/4188
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K	31/714
A 6 1 K 31/133 (2006.01)	A 6 1 K	31/133
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K	31/047
A 6 1 K 31/245 (2006.01)	A 6 1 K	31/245
A 2 3 L 33/15 (2016.01)	A 2 3 L	33/15

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, H, N, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TWEEEN

F ターム(参考)	4B018	LB10	LE01	LE02	LE05	MD08	MD09	MD18	MD23	MD25	ME11
	MF02										
4C086	AA01	AA02	BA18	BC18	BC19	BC83	CB09	CB28	DA39	MA02	
	MA03	MA04	NA05	ZA73	ZA84	ZC75					
4C206	AA01	AA02	CA05	FA36	FA42	GA05	GA36	KA01	MA02	MA03	
	MA04	NA05	ZA73	ZA84	ZC75						